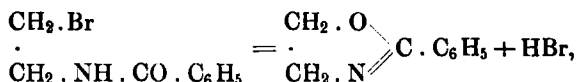


340. S. Gabriel und Albert Neumann, über eine Bildungsweise der Oxazoline.

[Aus dem I. Berl. Univers.-Laborat. No. DCCCLXXXIX.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom 13. Juni von S. Gabriel.)

Die einzige bis jetzt bekannte Darstellungsweise der Oxazoline besteht darin, dass man den Säurederivaten der  $\beta$ -halogenisirten fetten Amine die Elemente eines Moleküles Halogenwasserstoff entzieht. So bildet sich z. B.  $\mu$ -Phenyloxazolin aus dem  $\beta$ -Bromäthylbenzamid nach der Gleichung:



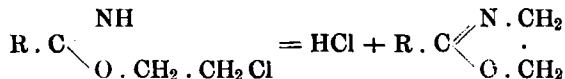
wenn das genannte Amid mit wässrigem oder alkoholischem Alkali versetzt und alsdann Wasserdampf durch die Flüssigkeit geleitet wird. <sup>1)</sup>

Acidylderivate des Bromäthylamins, welche den Rest einer fetten, nicht einer aromatischen Säure enthalten, sind überhaupt noch nicht isolirt worden; bei den Versuchen, sie darzustellen, scheint sich der Austritt des Halogenwasserstoffs freiwillig zu vollziehen; wenigstens konnte in dem Producte der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Bromäthylamin direct  $\mu$ -Methyloxazolin nachgewiesen werden. <sup>2)</sup>

Während nun die Ausbeute an solchen Oxazolinen, welche in  $\mu$ -Stellung einen aromatischen Rest enthalten, meist recht befriedigend ist, erhält man auf dem zuletzt angedeuteten Wege nur sehr geringe Mengen  $\mu$ -Methyloxazolin. Wir haben hauptsächlich aus diesem Grunde nach einer neuen Darstellungsweise der Oxazoline gesucht.

Unsere Versuche haben allerdings zum Ziele geführt, doch hat es sich ergeben, dass auch auf dem neuen Wege die aromatischen  $\mu$ -substituirtten Basen in ungleich grösserer Menge erhalten werden als die entprechenden Derivate der Fettreihe.

Die neue Reaction, welche uns zum Ziele führen sollte, findet ihren Ausdruck in folgender Gleichung:



<sup>1)</sup> S. Gabriel und Ph. Heymann, diese Berichte XXIII, 2493; P. Einfeldt, ebend. 3219; vgl. ferner die demnächst erscheinende Abhandlung von Alfred Salomon. — Ueber Pentoxazoline siehe S. Gabriel und Einfeldt, diese Berichte XXIV, 3213 und P. Einfeldt, I. c.

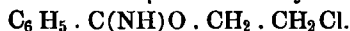
<sup>2)</sup> S. Gabriel, diese Berichte XXII, 2221; S. Gabriel und Ph. Heymann, ebend. XXIII, 2502.

d. h. es sollte aus einem  $\beta$ -Chloräthylimidoäther durch Abspaltung eines Moleküls Salzsäure ein  $\mu$ -Alkyloxazolin bereitet werden.

Die  $\beta$ -Chloräthylimidoäther sind noch unbekannt; wir haben einige derselben nach dem von A. Pinner und seinen Mitarbeitern in zahlreichen Fällen erprobten Verfahren zur Darstellung der Imidoäther mit Leichtigkeit bereiten können.

Im Folgenden werden die Eigenschaften und Umsetzungen der neuen Körper kurz beschrieben.

### I. Benzimido- $\beta$ -Chloräthyläther,



In ein gekühltes Gemisch von 5 g Benzonitril und 4 g Aethylenchlorhydrin wird unter Kühlung mit Eis trockenem Salzsäuregas etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde lang eingeleitet. Die zähflüssig gewordene Masse erstarrt über Nacht zu einem steinharten, farblosen Krystallkuchen, den man in einem Mörser schnell zerkleinert und mit trockenem Benzol verreibt und auswäscht, um die geringen Mengen des anhaftenden Benzonnitrils zu entfernen. Darnach wird das Product über Schwefelsäure und schliesslich bei  $60-70^\circ$  getrocknet. Die Ausbeute ist fast quantitativ (10 g statt  $10\frac{3}{4}$  g). Der Körper schmilzt bei  $147-148^\circ$  unter Zersetzung und besteht den Analysen zufolge aus

salzsaurem Benzimido- $\beta$ -chloräthyläther,



	Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ONCl}_2$	Gefunden
C	49.09	48.84 pCt.
H	5.00	5.45 »
Cl	32.28	31.96 »

Die Zersetzungen des salzsauren Benzimidochloräthyläthers verlaufen so, wie man es nach den grundlegenden Arbeiten Pinner's über die Imidoäther voraussetzen durfte.

Wird z. B. die klare wässrige Lösung des Chlorhydrates erwärmt, so trübt sie sich unter Abscheidung eines Oeles, welches man mit Dampf abblasen oder mit Aether ausziehen kann; es siedet bei  $254-255^\circ$  unter 749 mm Druck und ist der Analyse zufolge

Benzoësäurechloräthylester,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ .

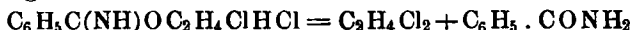
	Ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$	Gefunden
Cl	19.25	19.02 pCt.

Die Zersetzung ist also wie folgt verlaufen:

$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{NH})\text{OC}_2\text{H}_4\text{Cl} \cdot \text{HCl} + \text{H}_2\text{O} = \text{NH}_4\text{Cl} + \text{C}_6\text{H}_5\text{COOC}_2\text{H}_4\text{Cl}$ ; derselbe chlorirte Ester ist übrigens aus Glycol, Benzoësäure und Chlorwasserstoff bereits von Simpson<sup>1)</sup> bereitet worden, der den Siedepunkt zu  $260-270^\circ$  angiebt.

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 113, 121.

Erhitzt man ferner den salzsauren Benzimidochloräthyläther für sich über seinen Schmelzpunkt, so zerfällt er fast glatt gemäss der Gleichung



in Aethylenchlorid (Sdp. 85°) und Benzamid (Schmp. 128°), also analog dem salzsaurem Benzimidobutyläther, welcher sich nach Pinner und Klein<sup>1)</sup> in Butylchlorid und Benzamid spaltet.

Das Pikrat des Benzimidochloräthyläthers,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ONCl} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ , fällt in schwer löslichen gelben Nadeln aus, wenn man das Chlorhydrat in einer grossen Menge (etwa 100 Th.) kalten Wassers löst und mit kalter Pikrinsäurelösung versetzt; das Salz muss über Schwefelsäure getrocknet werden, da es sich beim Erwärmen theilweise zersetzt. Die Analyse ergab:

Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{N}_4\text{Cl}$	Gefunden
Cl 8.60	8.37 pCt.

Das Chloroplatinat,  $(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ONCl})_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$ , wird ähnlich wie das Pikrat bereitet, bildet orangegelbe Schuppen und schmilzt bei 180° unter Zerfall zu einer rothbraunen Flüssigkeit.

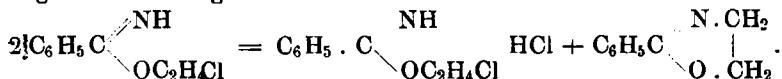
Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{PtCl}_6$	Gefunden
Pt 25.00	24.52 pCt.

Der freie Benzimidochloräthyläther scheidet sich in feinen Oeltröpfchen aus, wenn man die kalte wässrige Lösung mit Alkali versetzt; er lässt sich mit Aether ausschütteln und ist, wie vorauszu sehen war und aus Folgendem erhellt, leicht zersetzlich.

#### Verhalten des Benzimidochloräthyläthers.

*Zerfall in der Kälte.* Lässt man die ätherische Lösung der freien Base im Exsiccator über Schwefelsäure verdunsten, so verbleibt ein Oel, welches sich über Nacht im Exsiccator in eine öldurchtränkte Krystallmasse (A.) verwandelt; die auf Thon abgesaugten Krystalle erwiesen sich als salzsaure Benzimidochloräthyläther vom Schmp. 147–148°, das anhaftende Oel zeigte den eigenartigen Geruch des  $\mu$ -Plenylloxazolins.

Die Entstehung dieser beiden Producte findet ihren Ausdruck in folgender Gleichung:



Den angedeuteten Zerfall scheint aber — wenigstens in der angegebenen Zeit — immer nur ein Theil der chlorirten Base zu erleiden, denn das Oel, welches man der Masse A mit Aether entzog, erwies sich stets chlorhaltig.

<sup>1)</sup> Diese Berichte X, 1892.

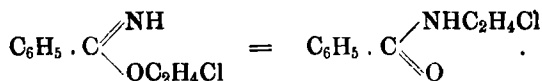
*Zerfall in der Wärme.* Verdunstet man die ätherische Lösung des Benzimidochloräthyläthers auf dem Wasserbade, so bleibt zunächst ein Oel, welches aber bei weiterem Verweilen auf dem Wasserbade von den Rändern der Schale aus krystallisirt und schliesslich fast völlig wieder schmilzt. Beim Erkalten erstarrt das Product zu einer radialfaserigen Krystallmasse; sie löst sich nicht in kaltem, wohl aber in heissem Wasser, aus dem sie, wenn die Lösung nicht lange erhitzt worden war, theilweise wieder auskrystallisirt. Aus Ligroin schießt sie in Krystallen vom Schmp. 102—103° an.

Das geschilderte Verhalten der Substanz führte zu der Vermuthung, dass das früher beschriebene  $\beta$ -Chloräthylbenzamid,<sup>1)</sup>  $\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$ , vorliege, und in der That stimmte der Chlorgehalt der Substanz

Ber. f.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NOCl}$ : 19.38 pCt., gef. 19.15 pCt.

auf die angenommene Formel.

Die Bildung des chlorirten Amids aus der chlorirten Base erscheint als eine einfache Umlagerung:



Da die Ausbeute an Chloräthylbenzamid (1.4 statt 1.65) aus salzsaurem Benzimidochloräthyläther (2 g) recht befriedigend ist, da ferner aus dem chlorirten Amid durch Kochen mit Natronlauge Phenylloxazolin<sup>2)</sup> in guter Ausbeute gebildet wird, so ist hiermit der beabsichtigte Uebergang von dem chlorirten Benzimidoäthyläther zu dem Phenylloxazolin gefunden.

Auf bequemem Wege aber mit viel geringerer Ausbeute lässt sich die nämliche Umwandlung bewerkstelligen und zwar nach folgendem Verfahren.

*Zerfall durch Natronlauge.* Man übergiesst 2.2 g salzsauren Benzimidochloräthyläther mit 21 ccm Normalnatron, fügt zur entstandenen Emulsion etwas Wasser hinzu und bläst mit Wasserdampf ab; es gehen mit dem Wasser Oeltröpfchen über, welche zu Anfang der Destillation viel Benzonitril und später Phenylloxazolin enthalten; die nämliche Base ist auch noch in den folgenden klaren Destillaten enthalten, da sie sich in Wasser nicht unehelich löst.

Zur Trennung der Base wird das Destillat mit Salzsäure versetzt, das Benzonitril mit Aether ausgeschüttelt, die Aetherschicht entfernt und nun der sauren Unterlage nach dem Uebersättigen mit Alkali das Phenylloxazolin mit Aether entzogen.

<sup>1)</sup> Gabriel und Heymann, diese Berichte XXIII 2499.

<sup>2)</sup> Gabriel und Heymann, diese Berichte XXIII 2499.

Es ist unzulässig, die saure Lösung durch Kochen von Benzotrinitril zu befreien resp. einzudampfen, weil unter diesen Umständen das Phenyloxazolin unter Aufnahme von Wasser in Amidoäthylbenzoat resp. unter Aufnahme von Salzsäure in Chloräthylbenzamid übergehen würde.

II. Acetimido- $\beta$ -chloräthyläther,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{NH})\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ .

Wird ein Gemenge von gleichen Molekülen Acetonitril und Aethylenchlorhydrin unter Kühlung mit trockenem Salzsäuregas gesättigt, so entsteht ein zähflüssiges Oel, aus welchem sich nach mehrtägigem Stehen farblose Nadeln absetzen. Da die Gewinnung des festen Reactionsproductes mit Schwierigkeiten verbunden war, so wurde der Nachweis, dass der gewünschte Acetimidochloräthyläther vorlag, durch Ueberführung in das Pikrat erbracht. Man löste zu dem Ende das Oel in kaltem Wasser und fügte eine  $\frac{1}{10}$  normale Natriumpikratlösung hinzu, worauf sich das Pikrat des Acetimidochloräthyläthers,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{NH})\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ , in goldglänzenden, sechseckigen Blättchen vom Schmp.  $106-107^\circ$  abschied, deren Analyse ergab: 9.63 pCt. Cl; berechnet 10.13 pCt. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cl}$ .

Wenn man die klare, wässrige Lösung des Oeles auf dem Wasserbade erwärmt, so trübt sie sich unter Abscheidung einer Oelschicht; letztere lässt sich mit Aether ausschütteln, siedet bei  $141-143^\circ$  unter 754 mm Druck und besteht, wie zu erwarten war, aus Essigsäurechloräthylester,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ .

Ber. für  $\text{C}_4\text{H}_7\text{ClO}_2$ : 28.98, gefunden 29.26 pCt. Cl.

Diesen Ester hat zuerst Simpson<sup>1)</sup> aus Glycol, Essigsäure und Chlorwasserstoff dargestellt; er giebt den Siedepunkt zu  $145^\circ$  an.

Dieselbe Verbindung entsteht in geringer Menge, wenn die wässrige Lösung des rohen, salzsauren Acetimidochloräthyläthers mit Soda versetzt und dann mit Wasserdampf destillirt wird. In dem Destillat ist aber ausser dem chlorirten Ester noch eine zweite Substanz enthalten; wenn man nämlich erstere durch Ausschütteln mit Aether entfernt und die wässrige Schicht nunmehr mit Pikrinsäurelösung versetzt, so scheiden sich besonders beim Reiben mit einem Glasstabe gelbe Krystallnadeln ab. Dieselben schmelzen, nachdem man sie über Schwefelsäure getrocknet hat, bei  $157-158^\circ$  und bestehen aus dem bereits früher<sup>2)</sup> beschriebenen

Pikrat des  $\mu$ -Methyloxazolins,  $\text{CH}_3 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{N} \cdot \text{CH}_2 \\ \searrow \text{O} \cdot \text{CH}_2 \end{array}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ .

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 112, 147.

<sup>2)</sup> Gabriel und Heymann, diese Berichte XXII, 2221; XXIII, 2502.

Ber. für $C_{10}H_{10}N_4O_8$	Gefunden
C 38.22	38.02 pCt.
H 3.19	3.58 »

Beim Uebergiessen des Pikrates macht sich der eigenthümliche süßliche Geruch des Methyloxazolins bemerkbar. Die Ausbeute ist nur gering.

### 341. A. Ladenburg: Ueber das Hyoscin.

(Eingegangen am 13. Juli.)

Es sind mehr als 12 Jahre her, dass ich im Verfolg meiner Studien über das Atropin, auch andere damit verwandte Alkaloïde untersuchte und bei dieser Gelegenheit in den Rückständen der Hyoscyamindarstellung das Hyoscin entdeckte.

Ich habe damals gezeigt, dass diese Base durch eine Reihe gut krystallisirter Salze charakterisirt ist, von denen hier namentlich das bei  $198^{\circ}$  schmelzende Goldsalz und die in ungewöhnlich grossen gemessenen Krystallen anschliessenden Brom- und Jodhydrate Erwähnung finden sollen. Durch Analyse aller dieser Verbindungen wurde die Formel  $C_{17}H_{23}NO_3$  für das Hyoscin festgestellt und dasselbe als mit Atropin und Hyoscyamin isomer erkannt. Später habe ich dasselbe Alkaloïd auch aus der *Duboisia* isolirt und durch das charakteristische Goldsalz nachgewiesen. Ferner habe ich gefunden, dass das Hyoscin sich durch Baryt in ganz ähnlicher Weise spalten lässt, wie seine Isomeren und dass dabei einerseits wie dort Tropasäure, entsteht, daneben aber eine dem Tropin isomere Base, die ich Pseudotropin nannte, und deren Zusammensetzung namentlich durch Analyse des schön krystallisirenden Platinsalzes und des Goldsalzes festgestellt wurde.

Ferner wurde auf meine Veranlassung die physiologische Wirkung des Hyoscins einer genauen Prüfung unterzogen, aus der sich eine nicht unwichtige therapeutische Verwendung des Alkaloïds ergeben hat, so dass seit jener Zeit das Hyoscin kiloweise in den berühmten Werken der Firma E. Merck dargestellt wird.

Nicht ohne eine gewisse Ueberraschung habe ich daher neuerdings zwei Aufsätze gelesen, welche den Nachweis erbringen wollen, dass das Hyoscin und das Pseudotropin aus der Reihe der existirenden Körper zu streichen seien. Die eine dieser Mittheilungen, von

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 206, 299; diese Berichte XIV, 1870 und XVII, 251.